

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Dicembre 2000

numero 10

APPUNTI DI TERAPIA

Malattie reumatologiche: i FANS per via orale o locale?

G. Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

Da sempre, probabilmente da quando l'uomo è comparso sulla Terra, i dolori reumatici, cioè i dolori dei muscoli e delle articolazioni, sono stati curati con rimedi applicati localmente. Anche oltre 50 anni fa, agli studenti in medicina di allora venivano insegnati pomate, unguenti et similia da applicare localmente nella sede stessa del dolore.

Lo sviluppo successivo della reumatologia e della farmacologia ha messo da parte questi rimedi e ha preferito affrontare questo diffusissimo gruppo di malattie con la somministrazione di farmaci per via orale, fra i quali quelli complessivamente indicati con la denominazione di FANS, cioè come farmaci anti-infiammatori non steroidei, i corticosteroidi e gli antireumatici di base.

Oggi c'è un nuovo interesse per il trattamento locale delle malattie reumatiche, essenzialmente con la somministrazione dei FANS per via transdermica (CA Heyneman et al., *Oral versus topical NSAID's in rheumatic diseases – Drugs* 60, 555-74, 2000). Si può dire anche a questo proposito che "il passato ritorna".

In teoria un FANS, applicato localmente, può permettere una concentrazione terapeutica nei tessuti sottostanti la sede di applicazione, mentre si ottengono solo basse concentrazioni nel sangue circolante.

Questa possibilità offre numerosi vantaggi per il paziente:

- 1) evita completamente la via gastrointestinale: per cui attenua o annulla gli effetti tossici diretti, come la nausea, il vomito, la dispepsia e la diarrea, legati spesso alle alte concentrazioni di FANS presenti nell'apparato digerente
- 2) supera il filtro epatico
- 3) riduce il rischio di gravi effetti collaterali, in relazione agli alti livelli raggiunti nel sangue, come l'insufficienza renale, la sindrome nefrosica, la gastropatia, il prolungamento del tempo di protrombina, la ritenzione di liquidi.
- 4) limita il rischio d'interazione fra i farmaci

Oggi sono in commercio in alcuni Paesi molte preparazioni di FANS per uso topico, sia come gel, che come creme, come unguenti, gel emulsione, cerotti o spray:

- benzidamina, in commercio in Italia
- buprenorfina, in commercio in Italia
- diclofenac, in commercio in Italia

- diclofenac idrossietil-pirrolidina, in commercio in Italia
- etofenamat, in commercio in Italia
- felbinac, in commercio in Italia
- flurbiprofen,
- ibuprofen, in commercio in Italia
- indometacina, in commercio in Italia
- ketoprofene, in commercio in Italia
- naprossene, in commercio in Italia
- piroxicam, in commercio in Italia
- acido salicilico, in commercio in Italia
- suprofen
- tolmetin,

Come era da aspettarsi a questa diffusione dei rimedi topici per le affezioni muscolo-scheletriche (comprese le osteoartriti, le borsiti, le tendiniti, le epicondiliti e altre situazioni dolorose) ha fatto riscontro una serie di pubblicazioni, che hanno rivisto la loro efficacia e la loro sicurezza.

Il meccanismo principale di azione dei FANS è l'inibizione reversibile della ciclo-ossigenasi (COX), enzima responsabile della sintesi delle prostaglandine, che agiscono come mediatori dei processi infiammatori. L'azione di blocco della COX in vitro è proporzionale alla loro potenza anti-infiammatoria in vivo.

La possibilità per un FANS, applicato localmente, di penetrare in profondità, è stata confermato, tuttavia la profondità massima alla quale giunge questa penetrazione varia da individuo a individuo. Non vi è più alcun dubbio che i FANS raggiungono il compartimento del liquido sinoviale e si possono concentrare nei tessuti intra-articolari.

Tuttavia l'estrema variabilità individuale deve far accettare con cautela i risultati, sopra ricordati.

Prove empiriche suggeriscono, ma non provano con sicurezza, che i FANS somministrati per via topica siano efficaci almeno come i FANS per via orale, nel trattamento delle malattie reumatiche. Tuttavia non vi è dubbio che sono necessari studi ampi, con placebo, in doppio cieco che permettano di raggiungere una conclusione in proposito.

Per quanto riguarda la sicurezza, è subito evidente che i FANS, somministrati localmente, sono più sicuri di quelli somministrati per via orale; anche nei pazienti, che localmente presentino prurito o esantema (come avviene nel 5-10% dei soggetti trattati), le manifestazioni scompaiono immediatamente dopo la sospensione del rimedio. Esiste una reattività crociata fra i vari FANS. Le gravi conseguenze a carico dell'apparato gastrointestinale sono eccezionali dopo l'uso dei FANS topici.

Anche il rapporto costo-beneficio è a favore dei FANS applicati localmente.

Questo aspetto dovrà essere definito bene, quando entreranno nell'uso corrente i farmaci anti-COX2 (Vedi M&B, pagine elettroniche, giugno 1999).

E' interessante rilevare che l'efficacia dei FANS, applicati localmente, si estende a sedi lontane dal punto di applicazione, come è risultato bene nei modelli animali.

In linea di massima l'effetto nell'uomo è più difficile da definire con sicurezza, essenzialmente per due ragioni:

- 1) alta incidenza dell'effetto placebo (dal 5 al 60% nelle malattie reumatiche croniche)
- 2) significativa variabilità nella risposta da paziente a paziente

Per aumentare l'efficacia è necessario agire a diversi livelli:

- a) eccipienti diversi
- b) pH diversi
- c) occlusione

E' presto, come abbiamo visto, per esprimere un giudizio definitivo, comunque l'applicazione locale sembra una via corretta da seguire all'inizio del trattamento, pronti ad abbandonarla, se i risultati venissero a mancare.